Aus der Augenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Heinrich Harms

Untersuchungen über die Änderungen des Ruhepotentials des Auges bei der Dunkeladaptation

Messungen der Streuung und der tageszeitlichen Schwankungen an einer gesunden Versuchsperson

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Werner
aus Berlin

1968

9572

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0058

Aus der Augenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Heinrich Harms

Untersuchungen über die Änderungen des Ruhepotentials des Auges bei der Dunkeladaptation

Messungen der Streuung und der tageszeitlichen Schwankungen an einer gesunden Versuchsperson

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Werner
aus Berlin

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann

1.Berichterstatter: Professor Dr. G. Mackensen
(Professor Dr. H. Harms)

2.Berichterstatter: Professor Dr. E. Betz

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG · Tübingen

Meinem Freund

Dr. med. Reinhard Dannheim

GLIEDERUNG DER ARBEIT

		Seite
I.	Einleitung	1
	Ziel der Untersuchungen	1
	Historische Entwicklung	1
	Entstehung des Ruhepotentials	3
II.	Methodik	5
	Grundlagen	5
	Versuchsanordnung	6
	Versuchsablauf	7
	Fehlermöglichkeiten	8
III.	Ergebnisse	9
	Initialer Anstieg	10
	Kurvenverlauf	11
	Tagesschwankungen	12
	Minimum	13
IV.	Besprechung der Ergebnisse	15
	Tagesschwankungen	15
	Kurvenverlauf	15
	Minimum	16
	Initialer Anstieg	16
V.	Zusammenfassung	19
VI.	Literatur	20

I. EINLEITUNG

Ziel der Untersuchungen

Mit Hilfe der Elektrookulographie sollten die Änderungen im Ruhepotential des Auges gemessen werden, die den Übergang von Hell- auf Dunkeladaptation begleiten. Die Untersuchungen wurden über einen Zeitraum von 10 Tagen an einer Einzelperson vorgenommen, wobei täglich drei Versuche durchgeführt wurden. Der Verlauf der Spannungsänderungen wurde aufgezeichnet und mit ähnlichen Ergebnissen anderer Autoren verglichen. Besonders diskutiert werden die Fragen nach täglichen Schwankungen der Potentialhöhe und im Verlauf der periodischen Schwingung, nach der Abhängigkeit des ersten Dunkelminimums von der vorausgehenden Belichtung und der Ausgangspotentialhöhe und schließlich die Frage nach dem Verlauf und dem Wesen des initialen Anstiegs.

Historische Entwicklung

Daß am isolierten Vertebratenauge zwischen Cornea und Retina ein ableitbares Potential besteht, wurde bereits 1849 von DU BOIS REYMOND entdeckt (1). Zahlreiche Autoren bemühten sich in der Folge um eine Deutung dieser Erscheinung. KÜHNE und STEINER sahen in ihr einen Längs-Querschnittsstrom, dessen Ursprung sie in der Schicht der Stäbchen und Zapfen suchten (2). WALLER hielt das Potential für einen mechanischen Artefakt, d.h. für ein Verletzungspotential (3). GARTEN nahm an, es handle sich um den Ausdruck der sekretorischen Leistung der Sinnesepithelien, also um einen Drüsenstrom, während LEHMANN und MEESMANN das Potential als Donnanpotential zwischen Blut und Kammerwasser bezeichneten (2, 3).

Schon 1877 fand DEWAR, daß bei Augenbewegungen Änderungen eines Potentials auftraten, das in der Umgebung der Augen gemessen werden kann. Er hielt sie für Artefakte (1, 4). Nachdem SCHOTT 1922 eine Methode zur elektrischen Messung von Augenbewegungen mit Hilfe des Saitengalvanometers eines Elektrokardiographen angegeben hatte, machten MEYERS 1929 und JACOBSON 1930 Messungen solcher Augenbewegungen mit Wechselstromverstärkern (1). Sie hielten ihre Ergebnisse übereinstimmend für Aktionspotentiale der äußeren Augenmuskeln. Daß diese jedoch bei elektrischer Messung mit

Elektroden an der äußeren Haut nicht erfaßt werden, konnten 1936 MOWRER, RUCH und MILLER beweisen (5). Sie wiesen mit einem Gleichstromverstärker eindeutig nach, daß die abgeleiteten Potentiale nur von einer corneo-retinalen Potentialdifferenz herrühren konnten und sahen ihre Entstehung in dem hohen Stoffwechsel der Retina gegenüber dem niedrigen Stoffwechsel der Hornhaut.

MOWRER, RUCH und MILLER fanden im einzelnen folgendes:
1. Das Potential wird um so größer, je größer die Augenbewegungen werden;
2. die der Retina nähere Elektrode ist stets die negative (nicht die dem jeweils kontrahierten Muskel nähere);
3. auch passive Augenbewegungen ergeben Potentialausschläge;
4. nach chemischer Zerstörung der Retina verschwindet das Potential;
5. auch am frisch enucleierten Auge ist ein Potential direkt meßbar, entsprechend den früheren Ergebnissen von KOHLRAUSCH.

Eine weitere Bestätigung dieser Angaben ist die Entdeckung von DE HAAS (1903), daß das Potential an der Ora serrata steil ansteigt, also dort, wo die Retina mit ihren funktionstüchtigen Elementen beginnt (2).

Die Höhe des corneo-retinalen Ruhepotentials, direkt gemessen, wird von den alten Autoren mit 4 bis 10 mV angegeben.

Wie wir heute wissen, kann das Ruhepotential des Auges durch die verschiedensten exogenen und endogenen Einflüsse verändert werden. In jüngster Zeit waren es vor allem die Auswirkungen von Erkrankungen des Auges, die untersucht wurden (7, 8, 9, 10). Eine Reihe von Autoren beschäftigte sich mit chemischen und physikalischen Einflüssen: FENN, GALAMBOS, OTIS und RAHN untersuchten das Ruhepotential unter Anoxie und Akapnie, KOLDER bei Adrenalingabe und NOELL nach chemischer Zerstörung einzelner Schichten der Retina (11, 12). HECK und PABST und später STEPANIK stellten Änderungen bei intraocularer Drucksteigerung fest (13, 14). MILES dachte auch an die Möglichkeit einer emotionellen Beeinflußbarkeit und KRIS untersuchte tägliche Variationen durch einen endogenen Rhythmus (15, 16).

Das Hauptinteresse galt jedoch von Anfang an dem adäquaten Reiz des Auges, d.h. dem Einfluß des Lichts auf das Bestandspotential. 1866 wurde von HOLMGREN zuerst die Schwankung des Bulbusstroms bei Lichteinfall beschrieben (17). Unabhängig von ihm wurde die photoelektrische Reaktion der Netzhaut von DEWAR und MC KENDRICK 1873 noch einmal entdeckt. Von nachfolgenden Autoren wurde mit Hilfe von Kapillarelektrometern und Galvanometern der genaue Schwankungsverlauf dieser Reaktion aufgezeichnet (17) und allmählich zur modernen Methode der Elektroretinographie weiterentwickelt. Durch diesen Vorrang der Untersuchung von Aktionspotentialen der Netzhaut wurde das Ruhe-

potential selbst über lange Zeit völlig vernachlässigt.

Erste Angaben über Änderungen des Bestandspotentials in Abhängigkeit vom Adaptationszustand finden sich bei KOHLRAUSCH 1931 (1): Belichtung steigert die Potentialhöhe, Verdunklung senkt sie. 1939 schuf als erster MILES mit seinen Untersuchungen am menschlichen Auge standardisierte Bedingungen für die Ableitung des Ruhepotentials, die Elektrookulographie, und damit die Grundlage zur systematischen Weiterbeobachtung der Adaptationsphänomene (6). Die wichtigsten Ergebnisse auf diesem Gebiet lieferten in den Jahren 1955 bis 1962 ASERINSKY, FRANCOIS und Mitarbeiter, TEN DOESSCHATE, KRIS, KOLDER und schließlich ARDEN und KELSEY (18, 19, 20, 21, 22, 16, 23, 11, 24, 7). Ihre Veröffentlichungen werden später im Vergleich mit den eigenen Meßergebnissen diskutiert.

Entstehung des Ruhepotentials

Durch selektive Zerstörung einzelner Schichten der Retina mit toxischen Substanzen kam NOELL 1954 zu der Schlußfolgerung, daß das normale Ruhepotential durch Stoffwechselvorgänge zwischen Chorioidea und Retina bedingt sei (12). Er stellte fest, daß für das Entstehen des Ruhepotentials die Integrität des Pigmentepithels Voraussetzung sei und nahm an, Pigmentepithel und Bruch'sche Glashaut stellten zusammen eine Membran dar, die durch aktiven Transport von Elektrolyten eine Potentialdifferenz erzeugt, eben das Ruhepotential. HECK und PABST bestätigten diese Ergebnisse 1956 (13). Sie forderten aber darüberhinaus eine Beteiligung der Sinneszellen an der Entstehung des Ruhepotentials als Erklärung für die mit der Änderung des Adaptationszustandes auftretenden Potentialschwankungen: Das Ruhepotential ist der Ausdruck eines Elektrolytstoffwechsels, der durch die Membran des Pigmentepithels gebildet und von den Sinneszellen gesteuert wird.

Neben diesen chemischen Untersuchungen führten schon 1952 OTTOSON und SUAETICHIN schichtweise Ableitungen mit Mikroelektroden an der isolierten Froschretina durch (25). Sie kamen zu dem Schluß, daß das Bestandspotential von den Receptorzellen erzeugt wird, indem zwischen basalem und freiem Ende der Stäbchenaußenglieder eine Potentialdifferenz von 6 bis 10 mV aufrechterhalten wird. BRINDLEY beschrieb 1956 nach ähnlichen Versuchen eine mehr komplexe Natur des Ruhepotentials (25, 26). Er hielt es für die Summe von Potentialsprüngen zwischen den verschiedenen Schichten der Retina, wobei er die größte Potentialdifferenz ebenfalls im Receptorniveau lokalisieren konnte. Er fand dort eine Membran mit hohem elektrischem Widerstand und einem

Potential von 10 bis 30 mV, die er "R-Membran" nannte und als Membrana limitans externa identifizierte.

Bei Messungen mit Mikropipetten konnten 1958 BROWN und WIESEL die Membrana limitans externa und die Bruch'sche Membran getrennt nachweisen und die "R-Membran" als Träger des Ruhepotentials eindeutig der Bruch'schen Glashaut zuordnen (26). Zu demselben Ergebnis kamen 1960 TOMITA, MURAKAMI und HASHIMOTO, die die "R-Membran" in einer Tiefe von etwa 250 µ und einer Dicke von 50 µ beschrieben und nachwiesen, daß sie mit der Bruch'schen Membran identisch sei (27).

Histologisch besteht die Bruch'sche Glashaut aus zwei genetisch und anatomisch verschiedenen Schichten. Die äußere gehört zur Aderhaut und besteht hauptsächlich aus elastischen Fasern. Die innere ist als Produkt des Pigmentepithels aufzufassen und besteht aus kollagenem Bindegewebe. Beide Schichten liegen einander dicht an, lassen sich aber bei entsprechender Färbung mikroskopisch leicht voneinander unterscheiden (28). Geht man nach NOELL von einem aktiven Elektrolyttransport an der Bruch'schen Membran aus, dann kann man sich ihre beiden Schichten leicht als die Platten eines Kondensators vorstellen, die durch diese Stoffwechselleistung aufgeladen werden und die Potentialdifferenz aufrechterhalten, die als Bestandspotential des Auges in Erscheinung tritt.

II. METHODIK

Grundlagen

Unter Elektrookulographie versteht man die indirekte Messung der langsamen Potentialänderungen des corneo-retinalen Ruhepotentials, die auf Grund von Änderungen im Stoffwechsel des Pigmentepithels ablaufen, über Elektroden an der äußeren Haut. Das ist deshalb möglich, weil sich das Potential des Augapfels als elektrisches Feld auf die Strukturen der Umgebung ausbreitet (29). Die Achse dieses elektrischen Systems entspricht der optischen Achse. Dreht sich das Auge, fungiert es als elektrischer Dipol, d.h. sein elektrisches Feld bewegt sich mit. Wenn sich das Auge immer um denselben Winkel dreht, entspricht die Änderung in der Potentialdifferenz zwischen zwei Elektroden, die durch diese Bewegung verursacht wird, einem konstanten aber unbekannten Teil des gesamten Ruhepotentials und wird sich wie das Gesamtpotential ändern (7).

Diese indirekte Methode ist die einzig mögliche, da eine direkte Messung des Ruhepotentials beim Menschen in situ technisch undurchführbar ist (6). Sie ist als Meßmethode brauchbar, weil die koordinierten Augenbewegungen zwischen zwei Fixierpunkten mit hoher Genauigkeit ausgeführt werden. Die dabei abgeleitete Potentialdifferenz ist dem Sinus des Winkels der Augenbewegungen proportional (30, 31). Bis zu einem Deviationswinkel von etwa 30 Grad kann aber praktisch eine lineare Abhängigkeit zwischen Augenbewegung und Potentialhöhe angenommen werden (31). Da einerseits ein möglichst großer Deviationswinkel auch entsprechend große Potentialwerte ergibt, andererseits aber das lineare Verhältnis nur bis in den Bereich von 30 Grad gültig ist, hat sich dieser Deviationswinkel für elektrookulographische Messungen seit MILES bei den meisten Autoren eingebürgert (6, 21, 32, 33, 34, 25, 10).

Einen starken Einfluß auf die gemessene Potentialhöhe hat weiterhin die Position der Elektroden. Die höchsten Werte ergeben sich bei bitemporal angelegten Elektroden, da sich dabei die Potentiale beider Augen summieren (15, 20, 31). Und nur für diese bitemporale Ableitung, bei der die Bewegungen des Augenpaares gemeinsam erfaßt werden, gilt die lineare Beziehung zwischen Potentialhöhe und Deviationswinkel. Die günstigste Ableitungsstelle liegt zwischen dem temporalen Lidwinkel und dem knöchernen Rand der Orbita, da sich dort die geringste Gewebsmasse zwischen Bulbus und Ableitungs-

punkt befindet (31).

Die unter diesen Voraussetzungen gemessenen Ruhepotentialwerte schwanken nach Angaben in der Literatur zwischon 0,3 und 1,5 mV (35, 36, 33).

Keinen Einfluß auf die Potentialmessungen hat die Geschwindigkeit der Augenbewegungen. Sie ist von individuellen Schwankungen abgesehen konstant und kann willentlich nicht verändert werden (37, 38).

Zur Verstärkung der abgeleiteten Potentiale werden von der Mehrzahl der Autoren Wechselstromverstärker in Gestalt von Elektroencephalographen benützt. Sie haben gegenüber den seltener verwandten Gleichstromverstärkern den Vorteil, daß sie die isoelektrische Linie automatisch immer wieder ausgleichen, leichter zu bedienen sind und mehrere Ableitungen gleichzeitig ermöglichen (20).

In der Literatur werden die zur Belichtung der Augen verwendeten Lichtmengen in verschiedenen Maßeinheiten angegeben. TEN DOESSCHATE, KOLDER und GLIEM arbeiten mit Einheiten der Beleuchtungsstärke (lux.). MILES, FRANCOIS, sowie BORNSCHEIN und SCHUBERT geben ihre Werte als Leuchtdichte (asb bzw. lambert) an, und ARDEN benützt die Einheiten der Beleuchtungsstärke der Netzhaut (troland). Da für das Auge nur das von der beleuchteten Umwelt abgegebene Licht, d.h. die Leuchtdichte von Bedeutung ist, wurde in den vorliegenden Versuchen die Helligkeit des Prüffeldes ebenfalls in Apostilb (asb) angegeben.

Versuchsanordnung

Die eigenen Versuche wurden in einem Faraday'schen Käfig vorgenommen, um Störungen durch äußere Ströme zu vermeiden. Als Adaptationsgerät diente eine innen weißgestrichene Halbkugel, die durch zwei Lichtquellen gleichmäßig ausgeleuchtet wird und deren Leuchtdichte auf 10 asb geeicht ist. In der Halbkugel sind zwei Fixationspunkte angebracht, die während der Dunkeladaptation durch zwei im Rücken der Versuchsperson stehende Projektoren schwach beleuchtet werden können. Die Fixationspunkte schließen mit der Nasenwurzel der Versuchsperson einen horizontalen Winkel von 30 Grad ein. Die Versuchsperson sitzt dabei vor der Halbkugel, Kopfbewegungen werden durch eine Kinnstützte und einen Stirnbügel weitgehend ausgeschaltet.

Zur Ableitung fanden bitemporal angebrachte, unpolarisierbare Silber-Elektroden mit einem Durchmesser von 1 cm Verwendung. Der Kontakt wurde durch eine handelsübliche Elektrodenpaste hergestellt. Die indifferenten Elektroden

wurden in der für die Elektroencephalographie üblichen Weise an den Ohrläppchen befestigt (31). Um Hautwiderstände herabzusetzen, wurden die Ableitungsstellen zuvor mit Alkohol entfettet. Bei dem hohen Eingangswiderstand der Wechselstromverstärker spielen diese allerdings nur eine untergeordnete Rolle (31).

Zur Verstärkung wurde ein Elektroencephalograph der Firma Fritz SCHWARZER GmbH, München, verwandt. Die Registrierung erfolgte photographisch über ein mit dem Gerät gekoppeltes Kathodenstrahlrohr. Die Frequenz der Augenbewegungen blieb der Versuchsperson überlassen; in der Regel spielte sie sich nach kurzer Zeit auf einen Wert von etwa einer Exkursion pro Sekunde ein. Die Aufzeichnung erscheint bei dieser Anordnung als eine Reihe von Sägezähnen, deren vertikale Komponente den Augenbewegungen entspricht und deren horizontaler, langsam ansteigender oder fallender Anteil von der Zeitkonstanten des Geräts abhängt. In den Versuchen wurde nach MACKENSEN (31) mit einer Zeitkonstanten von $\tau = 2$ sec gearbeitet. Der Papiervorschub betrug 1 mm pro sec.

Versuchsablauf

Jeder sprunghafte Helligkeitswechsel, wie z.B. der Übergang von Tageslicht zu Raumbeleuchtung, löst eine periodische Schwankung des Ruhepotentials aus (11, 24), deren hauptsächliche Auswirkungen in die ersten 20 Minuten danach fallen. Um einen vergleichbaren Ausgangswert zu bekommen, wurde die Versuchsperson vor jedem Versuch 20 Minuten lang an der Halbkugel auf eine Leuchtdichte von 10 asb adaptiert. Da die Belichtung des zur Vorbereitung dienenden Raumes auf etwa denselben Wert eingestellt war, kann die tatsächliche Adaptationszeit noch um 10 bis 15 Minuten länger angesetzt werden. Die Angaben in der Literatur für eine zweckmäßige Anpassungszeit liegen bei 5 bis 10 Minuten (21, 9, 20).

Anschließend folgte eine Periode der Dunkeladaptation (o asb), die über 45 Minuten beobachtet wurde. Im Abstand von 1,5 Minuten wurden von der Versuchsperson jeweils eine Reihe von Blickbewegungen ausgeführt, so daß für jeden Zeitpunkt ein Mittelwert aus 10 Einzelwerten gebildet werden konnte (37). Als Ausgangspotentialhöhe wurde der Wert festgesetzt, der eine Minute vor Beginn der Dunkeladaptation abgeleitet wurde. Nach dem Test wurden die Messungen gegen ein bekanntes Potential geeicht. Durch ein geeignetes Vergrößerungsverfahren konnten dann die photographischen Aufzeichnungen direkt in µV pro 30 Grad Augenbewegung abgelesen werden.

Fehlermöglichkeiten

Die Versuche verlangen die aktive Mitarbeit der Versuchsperson und sind deshalb in jedem Fall unperfekt. Genaue Augenbewegungen sind erst nach einer gewissen Übung möglich (37). Es wurden deshalb vor jedem Versuch einige nicht registrierte Blickbewegungen ausgeführt, damit sich die Versuchsperson an die Versuchsbedingungen gewöhnen konnte. Weiterhin wurden bei jeder Messung mehr als 10 Blickbewebungen registriert, da stets einige unbrauchbar waren, sei es durch schlechte Fixation, durch unterbrochene Bewegungen, durch Lidschläge (24) oder durch Mitbewegen des Kopfes (31).

Schwankungen des Ausgangspotentials können durch mangelhafte Befestigung der Elektroden und durch damit verbundene Verschiebungen entstehen: Mit Entfernung des Ableitungspunktes vom temporalen Lidwinkel werden die Ausschläge schnell kleiner (31). Die Elektroden wurden deshalb in den Versuchen stets durch zweifache Befestigung abgesichert. Eine Überhöhung der Werte durch Kurzschluß zwischen Kontaktpaste und Tränenflüssigkeit, der den Hautwiderstand umgehen würde, ist vorwiegend beim Übergang von Dunkel- auf Helladaptation zu befürchten und kann bei den gegebenen Versuchsbedingungen wohl außer Acht gelassen werden (24, 7).

III. ERGEBNISSE

Über 10 Tage wurde täglich vormittags 8.30 Uhr, mittags 13.00 Uhr und abends 17.30 Uhr je ein Versuch durchgeführt. Es ergab sich für alle 30 Versuche ein übereinstimmendes Bild. Mit Ausschalten des Lichts kommt es zu einem kurz dauernden Anstieg des Potentials, der nur in einem Versuch nicht beobachtet wurde. Auf diesen initialen Anstieg folgt ein kontinuierlicher Abfall bis zu einem Minimum, das erneut in einen langsameren Anstieg übergeht. Nach einem Maximum, das etwa die Ausgangspotentialhöhe erreicht, pendelt das Potential in einer Reihe feinerer Schwingungen aus (Abb. 1).

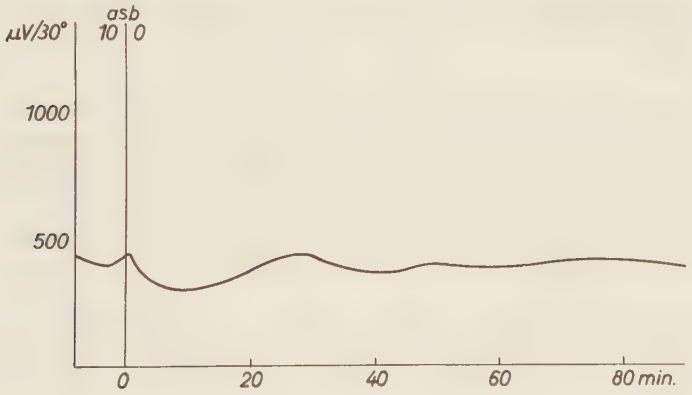

Abb. 1

Kurve der Potentialschwankungen bei Dunkeladaptation nach vorausgehender Helladaptation.

Die ersten 45 Minuten der Dunkeladaptation ergeben eine Schwingungsfolge, die als einzige eindeutig von der Belichtungsänderung abhängig ist. Die danach folgenden Schwingungen entsprechen vermutlich spontanen Schwankungen und können deshalb außer Acht gelassen werden. Das Ruhepotential des menschlichen Auges ist auch bei konstantem Adaptationszustand physiologischen Oscillationen unterworfen (7). Die Spontanschwankungen in der Dunkelheit zeigt Abb. 2.

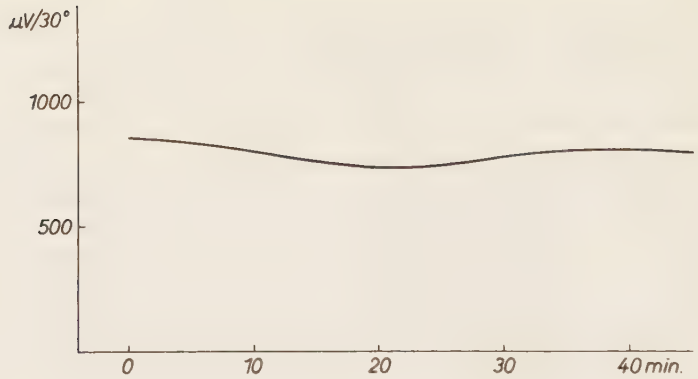

Abb. 2

Spontane Ruhepotentialschwankungen in völliger Dunkelheit ohne vorausgehende Helladaptation.

Die Ausgangshöhe des Potentials schwankte in den 30 Versuchen um einen Mittelwert von 712 µV (Standardabweichung σ = 77,6 µV). Die Streuung der Einzelwerte ergibt zwar eine schiefe Verteilungskurve, was die Aussagekraft der Standardabweichung stark einschränkt. Diese kann aber bei der relativ geringen Zahl von Versuchen zufällig sein. Sie steht außerdem in Widerspruch zu Parallel-untersuchungen, die eine normale Verteilung ergaben.

Der initiale Anstieg dauert etwa eine Minute. Er erreicht seinen Gipfel eine halbe Minute nach Ausschalten des Lichts und liegt im Durchschnitt um 6 % (0,2 bis 16,8 %) über dem Ausgangspotential (Abb. 3). Er scheint von der Ausgangshöhe unabhängig zu sein.

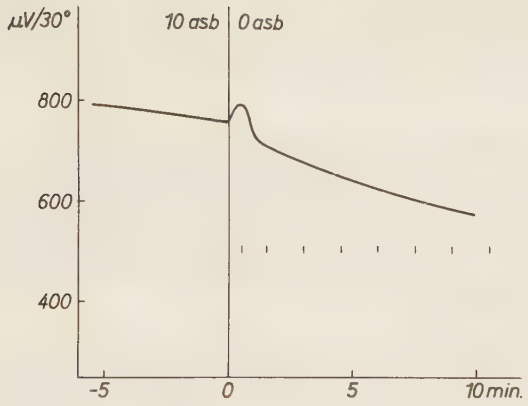

Abb. 3

Initialer Anstieg. Mittelwertskurve aus 10 Einzelmessungen, Ableitung alle 15 Sekunden. Die Striche unter der Kurve markieren die Ableitungszeiten der Hauptversuche.

Das Minimum wird nach 10,2 ± 1,5 Minuten erreicht. Es liegt im Durchschnitt um 165 µV (23 %) unter dem Ausgangspotential. Das Maximum entsteht nach 27,8 ± 3,2 Minuten und liegt durchschnittlich um 1,5 % über dem Ausgangspotential. Abbildung 4 zeigt die aus den Versuchsergebnissen gewonnene Mittelwertskurve.

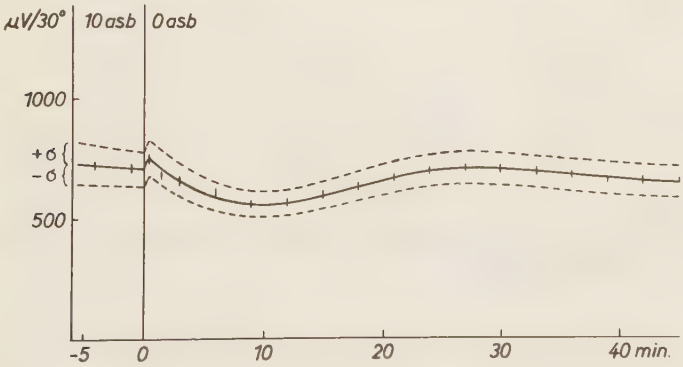

Abb. 4

Arithmetische Mittelwertskurve aus 30 Einzelversuchen innerhalb der einfachen quadratischen Abweichung der Einzelwerte (σ_X), sowie Angabe der mittleren Streuung der Mittelwerte (σ_M).

Um mögliche Unterschiede im Verlauf der Kurve zu verschiedenen Tageszeiten zu erkennen, wurden die je 10 Vormittags-, Mittags- und Abendskurven getrennt zusammengefaßt. Die daraus entstandenen 3 Mittelwertskurven zeigt Abbildung 5.

Es muß danach angenommen werden, daß im Tagesablauf keine signifikanten Änderungen des Potentialverhaltens bei Dunkelanpassung auftreten. Das bedeutet, daß die Potentialschwankungen - zumindest über den beobachteten Zeitraum von 10 Tagen - von der Tageszeit unabhängig sind und somit wohl auch unanbhängig von der zu verschiedenen Tageszeiten unterschiedlichen Gesamtstoffwechsellage des Organismus.

Ebensowenig konnte ein bestimmter Rhythmus in der Ausgangspotentialhöhe beobachtet werden: Weder im Tagesablauf (der aus Abb. 5 zu entnehmende Abfall der Potentialhöhe von mittags und abends gegenüber morgens ist nicht significant, da er sich innerhalb der Streubreite der Einzelmessungen bewegt), noch in der Folge der 10 Tage ist ein einheitliches, zeitabhängiges Verhalten zu erkennen.

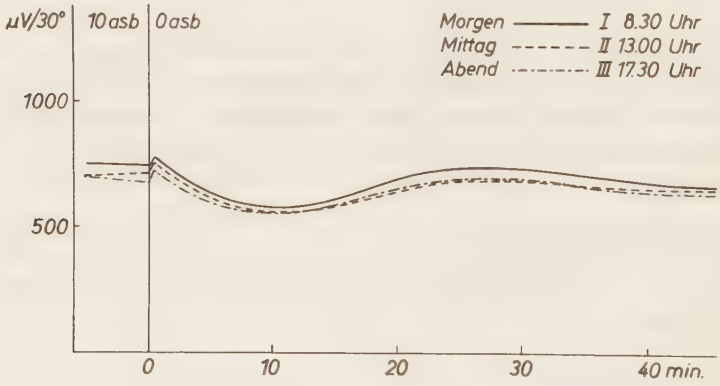

Abb. 5

Arithmetische Mittelwertskurven morgens, mittags und abends aus je 10 Einzelversuchen.

Weiter wurde versucht, eine Beziehung herzustellen zwischen der Amplitude der Potentialschwingung, d.h. der Differenz zwischen Maximum und Minimum und der Ausgangspotentialhöhe. Der mittlere Amplitudenwert liegt bei 175 ± 59 µV. Die Streuung der so erhaltenen Quotienten ist indessen so groß, daß keine Aussage darüber möglich ist, ob ein rectilinearer oder curvilinearer oder gar

kein Zusammenhang besteht (Abb. 6). Die Amplitude beträgt im Mittel etwa 25 % der Ausgangshöhe bei einer absoluten Streuung von 15 bis 35 %.

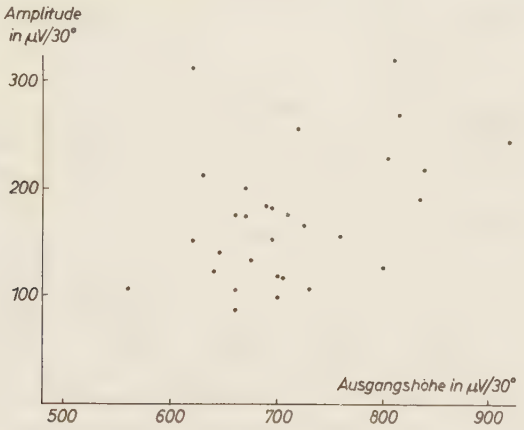

Abb. 6

Beziehung der Amplitude der Potentialschwankung zur Ausgangspotentialhöhe.

Schließlich bleibt noch die Frage, ob das Minimum durch die Ausgangspotentialhöhe beeinflußt wird und inwieweit es von der vorausgehenden Helladaptation abhängt.

In den beschriebenen Versuchen ergab sich für den Übergang von 10 auf o asb eine mittlere Differenz von 165 ± 72 µV. In Testversuchen mit 1, 100 und 1000 asb ergaben sich Differenzen von 141, 139 und 207 µV, also Werte, die innerhalb der einfachen quadratischen Abweichung des Wertes für 10 asb liegen und somit keine significanten Unterschiede darstellen. Es muß daher angenommen werden, daß die Amplitude des ersten Dunkelminimums unabhängig ist vom Lichtwert der vorausgehenden Helladaptation. Nach den Abbildungen 7 un 8 scheint auch keine direkte Beziehung zwischen Ausgangspotential und Minimum zu bestehen (vergleiche dazu Seite 15 und 16).

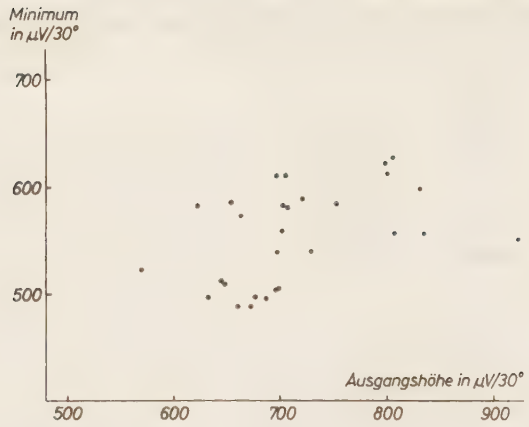

Abb. 7

Beziehung zwischen Minimum und Ausgangspotentialhöhe.

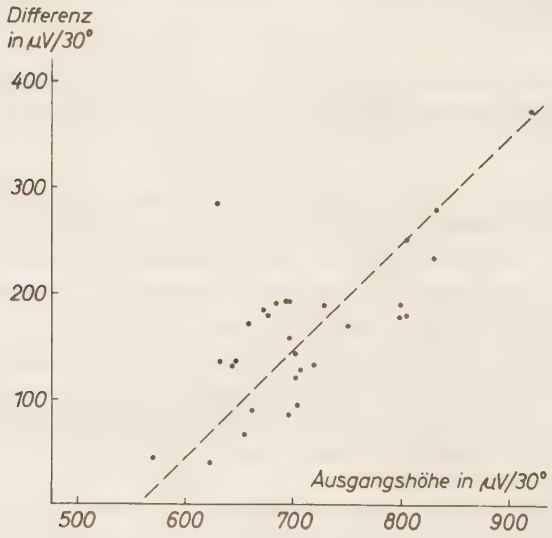

Abb. 8

Beziehung zwischen der Differenz Ausgangspotentialhöhe - Minimum und der Ausgangshöhe.

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Individuelle Schwankungen im Ruhepotential des menschlichen Auges werden von verschiedenen Autoren angegeben (30, 33, 31). In den oben beschriebenen Versuchen zeigen sich auch starke Schwankungen in der Potentialhöhe bei einer Einzelperson, sowohl zu verschiedenen Zeiten eines Tages als auch zur selben Tageszeit einer Reihe von aufeinanderfolgenden Tagen. KRIS beschrieb 1957 ein charakteristisches Vatriationsmuster des Elektrookulogramms über die Tagesperiode, abhängig von physiologischen Bedingungen, insbesondere mit Parallelen zu Änderungen der Körpertemperatur (16). Ein derart typisches Verteilungsbild der Ausgangspotentialhöhe kann nicht bestätigt werden und es muß offengelassen werden, ob die beobachteten Schwankungen tatsächlich Änderungen der Potentialhöhe entsprechen oder ob sie nur durch verschiedene Testbedingungen hervorgerufen wurden.

Übereinstimmend wird von allen Autoren die Lage des Tiefpunkts nach etwa 10 Minuten angegeben, vom Beginn der Dunkeladaptation an gerechnet (11, 21, 23, 7, 20, 39). Die Beobachtung des folgenden Potentialanstiegs endet dagegen gewöhnlich schon nach 15 bis 30 Minuten. KOLDER nennt eine mittlere Periodendauer von 25,5 Minuten (11). Nach TEN DOESSCHATE und bei KRIS wird nach 28 bis 30 Minuten die Endhöhe, bzw. Ruhelage erreicht (21, 23). ARDEN nimmt an, daß bereits nach dem Überschreiten des Dunkeltrogs die spontanen Oscillationen weitergehen (7).

In den eigenen Versuchen wurde demgegenüber konstant der Ablauf einer ganzen Periode beobachtet und es muß angenommen werden, daß diese ganze Folge der Potentialschwankungen, über einen Zeitraum von etwa 45 Minuten, durch den Adaptationswechsel bedingt ist. Ja, es kann sogar vermutet werden, daß sich die Potentialveränderungen wie eine gedämpfte Schwingung noch über ein bis zwei weitere Perioden fortsetzen. Eine eindeutige Aussage darüber ist aber wegen der Überlagerung mit spontanen Oscillationen nicht möglich und Untersuchungen müssen sich deshalb auf die erste Periode beschränken.

Wie der Vergleich der Schwingungsamplitude mit dem Ausgangspotential zeigt, sind aber auch in diesem Zeitraum die Schwankungen von Versuch zu Versuch noch recht beträchtlich. Die größten Differenzen liegen dabei im zweiten Teil der Kurve, was sich schon in der ungefähr doppelt so großen Streubreite des Maximums gegenüber dem Minimum äußert.

Der präzisere und auch genauer untersuchte Wert ist das Minimum (s.o.). KOLDER stellte 1958 keine gesicherten Unterschiede zwischen den ersten Amplituden bei einem Übergang von verschiedenen Beleuchtungsstärken auf Dunkelheit fest (11). ARDEN geht noch weiter. Auch er gibt an, daß sich die Amplitude des ersten Dunkeltrogs nicht entsprechend der Intensität der Vorausbelichtung ändert und folgert daraus, daß der Dunkeltrog einem Alles- oder-Nichts-Gesetzt gehorcht, unabhängig von der Dauer und dem Grad der Reduzierung der Belichtung, daß also eine Reduktion des Lichts das Potential veranlaßt, auf einen Minimalwert abzusinken, unabhängig von der vorausgegangenen Potentialhöhe (7, 24).

Die eigenen Ergebnisse zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit den Folgerungen ARDENS. Die Unabhängigkeit des Minimums von der vorausgehenden Belichtung wurde bereits beschrieben. Vergleicht man wie in Abbildung 7 Minimum und Ausgangspotential miteinander, so muß bei absolutem Minimum ein abszissenparalleles lineares Verhältnis erwartet werden. Für eine Aussage darüber ist allerdings die Streuung der Werte zu groß. Vergleicht man wie in Abbildung 8 die Differenz des Minimums vom Ausgangspotential mit dem Ausgangspotential, dann muß sich bei achsengleichem Maßstab und den obigen Forderungen ein lineares Verhältnis nach der Formel $y = x \pm n$ ergeben, und das ist der Fall. Es kann daher angenommen werden, daß das erste Dunkelminimum einen Absolutwert darstellt, dessen Ablaufmechanismus immer dann ausgelöst wird, wenn ein abrupter Hell-Dunkelwechsel auf das Auge einwirkt.

Der initiale Anstieg am Beginn der Dunkeladaptation wurde 1955 von FRANCOIS zuerst erwähnt. Er spricht von einer plötzlich auftretenden Potentialvergrößerung während ein bis drei Minuten (19). KRIS registrierte 1958 einen flüchtigen initialen Effekt von 60 bis 80 Sekunden Dauer (23). KOLDER gab 1959 eine Dauer von ungefähr einer Minute an (11), und ARDEN erwähnte 1962 flüchtige Veränderungen, die - nicht immer - in den ersten Sekunden nach Ausschalten des Lichts entstehen und von unterschiedlicher Größe sind (24).

In den eigenen Versuchen wurde dieser Effekt mit einer Ausnahme stets beobachtet und konnte auf eine Dauer von ziemlich genau einer Minute festgelegt werden. Es scheint sich dabei um eine durch den Lichtsprung von hell nach dunkel ausgelöste, kurzphasige Erscheinung zu handeln, die die längere Periode der durch die Dunkeladaptation hervorgerufenen Potentialschwankungen zunächst überlagert und dann in dieser aufgeht. Ob es sich um ein einmaliges Phänomen oder um eine gedämpft auslaufende Schwingung handelt, was nach den dazu durchgeführten Einzelmessungen vermutet werden könnte, kann wegen der dafür zu ungenauen Meßmethode nicht angegeben werden. Wahrscheinlich handelt es sich um eine von den sonstigen Potentialschwankungen völlig unabhängige Er-

scheinung. Dies würde den abrupten Knick im Verlauf der Kurve erklären (vergleiche Abb. 3).

Über den Ursprung des initialen Anstiegs sind ebenfalls nur Vermutungen anzustellen. Möglicherweise ist er die Auswirkung eines dem Elektroretinogramm ähnlichen Phänomens. BROWN und WIESEL stellten 1958 durch intraretinale Messungen mit Mikroelektroden fest, daß die c-Welle des Elektroretinogramms am Pigmentepithel entsteht (26). NOELL fand schon 1954, daß selektive Zerstörung des Pigmentepithels auch die c-Welle des ERGs zum Verschwinden bringt und nahm 1959 an, daß die c-Welle der Ausdruck des aktiven Ionentransports ist, mit dem das Pigmentepithel sein Ionengleichgewicht aufrechterhält (12, 40).

Da vermutlich auch das Ruhepotential des Auges durch diese Stoffwechselleistung entsteht, ist es naheliegend, hier eine Verbindung zu suchen. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß der initiale Anstieg mit der c-Welle des Elektroretinogramms identisch ist, da ja das ERG der Ausdruck nervöser Aktivität der Retina bei Belichtung des Auges ist und nicht wie im vorliegenden Fall bei Verdunklung des Auges auftritt. Außerdem beläuft sich die Dauer der c-Welle nur auf wenige Sekunden im Gegensatz zu der etwa einminütigen Dauer des initialen Anstiegs. Trotz ihrer relativen Kürze ist diese Dauer für eine neurale Ursache zu lang.

Völlig undenkbar ist eine nervöse Ursache für den langsamen Ablauf der dem initialen Anstieg folgenden Potentialschwankungen. Hier könnte ein photochemischer Prozeß zugrundeliegen. Der Potentialabfall entspräche dann einer Verlangsamung dieses Prozesses, die anschließenden Schwingungen einer Auspendelung in eine neue Ruhelage. Hier nicht untersucht wurde das Elektrookulogramm bei Übergang von Dunkel- auf Helladaptation. Wie zahlreiche Autoren berichten, kommt es dabei zu einem Anstieg des Potentials, der dann ebenfalls in einer gedämpften Schwingung ausklingt. Dieser Potentialanstieg entspräche einer Beschleunigung des obengenannten Prozesses. Geht man davon aus, daß das Ruhepotential eine Stoffwechselleistung des Pigmentepithels darstellt, dann können die Potentialänderungen mit der verlangsamten bzw. vermehrten Aktivität der Sinneszellen bei Dunkel- bzw. Helladaptation in Zusammenhang gebracht werden.

ARDEN und Mitarbeiter stellten fest, daß die Potentialänderungen durch die Aktivität der Stäbchen eingeleitet werden und setzten sie in Beziehung zur Biochemie des Sehpurpurs: Der Potentialanstieg bei Helladaptation wird durch die Lichtabsorption des Sehpurpurs hervorgerufen. Dem Potentialabfall bei Dunkeladaptation entspricht die Regeneration des Sehpurpurs (41, 42).

Vergleicht man die Kurve der Ruhepotentialschwankung bei Dunkeladaptation (Abb. 4) mit der Verlaufskurve der Empfindlichkeit des Auges bei Dunkeladaptation, so fällt zunächst die zeitliche Übereinstimmung auf. Das Maximum der Dunkelempfindlichkeit, d.h. die vollständige Regeneration des Sehpurpurs, wird nach 40 bis 60 Minuten erreicht (43). Die eindeutig adaptationsabhängige erste Periode der Ruhepotentialschwankungen bei Dunkeladaptation hat eine Dauer von ungefähr 45 Minuten. Das bedeutet, daß der Prozeß, der die Potentialschwankungen auslöst, etwa genausolange wirksam ist, wie die Regeneration des Sehpurpurs dauert.

Die verschieden schnelle Adaptation von Zapfen und Stäbchen wird in der Dunkeladaptationskurve der Gesamtnetzhaut durch den nach etwa 5 Minuten auftretenden sogenannten KOHLRAUSCH'schen Knick wiedergegeben. Betrachtet man ausschließlich die Dunkeladaptation der Fovea centralis, die ja nur aus Zapfen besteht, so steigert sich deren Empfindlichkeit bereits in der ersten Minute um mehr als zwei Zehnerpotenzen, um etwa nach drei Minuten ihr nur wenig höher gelegenes Maximum zu erreichen.

Der Knick der Potentialkurve nach Ablauf des initialen Anstiegs wird ebenfalls eine Minute nach Ausschalten des Lichts beobachtet. Wie schon oben berichtet, besteht aber die Möglichkeit, daß der initiale Anstieg als gedämpfte Schwingung über einige weitere Minuten ausläuft. Es wird deshalb vermutet, daß die Kurve der Potentialschwankungen bei Dunkeladaptation getrennt die Aktivität der Zapfen und der Stäbchen wiederspiegelt, wobei der initiale Anstieg der Regeneration des Iodopsins der Zapfen und der weitere Verlauf der Regeneration des Rhodopsins der Stäbchen entspricht. Es kann in diesem Zusammenhang allerdings keine Erklärung für den phasenkonträren Verlauf der beiden in ihrer Stoffwechselchemie identischen Erscheinungen gegeben werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Mit der Methode der Elektrookulographie wurde die Kurve der bei Dunkeladaptation auftretenden Ruhepotentialschwankungen über einen Zeitraum von 45 Minuten bei einer Einzelperson festgelegt.

Nach einem initialen Anstieg des Potentials von einminütiger Dauer kommt es zu einem Potentialabfall bis zu einem Minimum nach ungefähr 10 Minuten, das einen von der vorausgehenden Belichtung und der Ausgangspotentialhöhe unabhängigen Absolutwert darstellt und im Durchschnitt um 23 % unter dem Ausgangspotential liegt. Nach etwa 28 Minuten erreicht die Kurve ein Maximum und geht dann in spontane Oscillationen über.

Es bestehen starke Schwankungen in der Ausgangspotentialhöhe, es kann aber keine Abhängigkeit der Potentialhöhe und des Kurvenverlaufs von bestimmten Tageszeiten festgestellt werden.

Ausgehend von der Annahme, daß die Potentialschwankungen mit einer Stoffwechselleistung des Pigmentepithels in Zusammenhang stehen als Auswirkung der Aktivität der Sinneszellen, wird versucht, den initialen Anstieg als Folge der Iodopsin-Regeneration durch die Zapfen zu deuten im Gegensatz zu der Rhodopsin-Regeneration durch die Stäbchen, der der übrige Kurvenverlauf entsprechen könnte.

VI. LITERATUR

1. MARG, E.: Development of Electro-Oculography. Standing Potential of the Eye in Registration of Eye Movement. Arch. Ophthal. 45, 169 - 185 (1951)

2. MÜLLER-LIMMROTH, H.W. und LEMAITRE, M.: Über das Bestandspotential des Auges und seine Beziehungen zum ERG. Z. Biol. 105, 348 - 362 (1953)

3. GRANIT, R.: Sensory Mechanisms of Retina. Oxford Univ. Press, London (1947)

4. DUKE-ELDER, S.: System of Ophthalmology, Vol. VII London (1962)

5. MOWRER, O.H., RUCH, T.C. and MILLER, N.E.: The Corneo-Retinal Potential Difference as the Basis of the Galvanometric Method of Recording Eye Movements. Amer. J. Physiol. 114, 423 - 428 (1936)

6. MILES, W.R.: The Steady Polarity Potential of the Human Eye. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 25, 25 - 36 (1939)

7. ARDEN, G.B., BARRADA, A. and KELSEY, J.H.: New Clinical Test of Retinal Function Based upon Standing Potential of the Eye. Brit. J. Ophthal. 46, 449 - 467 (1962)

8. FRANCOIS, J., VERRIEST, G. and DE ROUCK, A.: Electro-Oculography as a Functional Test in Pathological Conditions of the Fundus. I. First Results Brit. J. Ophthal. 40, 108 - 112 (1956)

9. FRANCOIS, J., VERRIEST, G. and DE ROUCK, A.: Electro-Oculography as a Functional Test in Pathological Conditions of the Fundus. II. Base-Value and Drop during Dark Adaptation. Brit. J. Ophthal. 40, 305 - 312 (1956)

10. GLIEM, H.: Elektroretinogramm und Elektrookulogramm bei Bulbuskontusionen.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 168, 513 - 520 (1965)

11. KOLDER, H.: Spontane und experimentelle Änderungen des Bestandspotentials des menschlichen Auges.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 268, 258 - 272 (1959)

12. NOELL, W.K.: The origin of the Electroretinogram.
Amer. J. Ophthal. 38, 78 - 93 (1954)

13. HECK, J. und PABST, W.: Über den Ursprung des corneo-retinalen Ruhepotentials.
Sautter/Straub: Elektroretinographie S. Karger Verlag, 96 - 107 (1957)

14. STEPANIK, J.: Das Bestandspotential des Auges und die experimentelle Steigerung des intraokularen Drucks beim Menschen.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 160, 226 - 235 (1958)

15. MILES, W.R.: Reliability of Measurements of the Steady Polarity Potential of the Eye.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 25, 128 - 137 (1939)

16. KRIS, C.: Daily Variations of the Electrooculogram of the Human Eye.
Elektroenceph. clin. Neurophysiol. 9, 382 (1957)

17. GARTEN, S.: Veränderungen der Netzhaut durch Licht.
v. Graefe-Saemisch, Handbuch d. ges. Augenheilk. 1. Teil, Kap. XII, 3, 215 - 240 (1907)

18. ASERINSKY, E.: Effects of Illumination and Sleep on the Amplitude of Electro-Oculogram.
Arch. Ophthal. 53, 542 - 546 (1955)

19. FRANCOIS, J., VERRIEST, G. and DE ROUCK, A.: Modification of the Amplitude of the Human Electro-Oculogram by Light and Dark Adaptation.
Brit. J. Ophthal. 39, 398 - 408 (1955)

20. FRANCOIS, J., VERRIEST, G. et DE ROUCK, A.: L'électro-oculographie en tant qu'examen fonctionnel de la rétine.
Fortschr. Augenheilk. 7, 1 - 67 (1957)

21. TEN DOESSCHATE, G. and TEN DOESSCHATE, J.: I The Influence of the State of Adaptation on the Resting Potential of the Human Eye.
Ophthalmologica (Basel), 132, 308 - 320 (1956)

22. TEN DOESSCHATE, G. and TEN DOESSCHATE, J.: II The Influence of the State of Adaptation on the Resting Potential of the Human Eye.
Ophthalmologica (Basel), 134, 183 - 193 (1957)

23. KRIS, C.: Corneo-Fundal Potential Variations during Light and Dark Adaptation.
Nature (Lond.), 182, 1027 - 1028 (1958)

24. ARDEN, G.B. and KELSEY, J.H.: Changes Produced by Light in the Standing Potential of the Human Eye.
J. Physiol. (Lond.), 161, 189 - 204 (1962)

25. BORNSCHEIN, H. und SCHUBERT, G.: Bestandpotential und Akkommodationszustand des menschlichen Auges.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 159, 45 - 51 (1957)

26. BROWN, K.T. and WIESEL, T.N.: Intraretinal Recording in the Unopened Cat Eye.
Amer. J. Ophthal., 46, Part II, 91 - 98 (1958)

27. TOMITA, T., MURAKAMI, M. and HASHIMOTO, Y.: On the R-Membrane in the Frog's Eye: its Localisation and Relation to the Retinal Action Potential.
J. gen. Physiol. 43, Nr. 6, Part II, 81 - 94 (1960)

28. Handbuch d. mikroskop. Anatomie d. Menschen, 3. Band, II. Teil, Julius Springer Verlag, Berlin (1936)

29. MONNIER, M. und HUFSCHMIDT, H.J.: Das Elektrookulogramm und Elektronystagmogramm des Menschen.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 9, 348 - 366 (1951)

30. FENN, W.O. and HURSH, J.B.: Movements of the Eye when the Lids are closed.
Amer. J. Physiol. 118, 8 - 14 (1937)

31. MACKENSEN, G. und HARDER, S.: Untersuchungen zur elektrischen Aufzeichnung von Augenbewegungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 155, 397 - 412 (1954)

32. KOLDER, H. und SCARPATETTI, R.: Registrierung von Änderungen des Bestandpotentials des menschlichen Auges. Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 295 - 298 (1958)

33. SHACKEL, B.: Pilot Study in Electro-Oculography. Brit. J. Ophthal. 44, 89 - 113 (1960)

34. SHACKEL, B. and DAVIS, J.R.: A Second Survey with EOG. Brit. J. Ophthal. 44, 337 - 346 (1960)

35. MILES, W.R.: Modification of the Human Eye Potential by Dark and Light Adaptation. Science 91, 456 (1940)

36. MACKENSEN, G.: Zur Technik der Elektronystagmographie. Klin. Mbl. Augenheilk. 121, 599 - 602 (1952)

37. MACKENSEN, G.: Die Geschwindigkeit horizontaler Blickbewegungen. Untersuchung mit Hilfe der Elektrookulographie. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 160, 47 - 64 (1958)

38. BROCKHURST, R.J. and LION, K.S.: Analysis of Ocular Movements by Means of an Electrical Method. Arch. Ophthal. 46, 311 - 314 (1951)

39. ELENIUS, V. and LEHTONEN, J.: Spectral Sensitivity of the Standing Potential of the Human Eye. Acta Ophthal. (Kbh.) 40, 559 - 566 (1962)

40. NOELL, W.K.: The Visual Cell: Electric and Metabolic Manifestations of its Life Process. Amer. J. Ophthal. 48, Ser. 3, Part II, 347 - 370 (1959)

41. ARDEN, G.B. and KELSEY, J.H.: Some Observations of the Relationship between the Standing Potential of the Human Eye and the Bleaching and Regeneration of Visual Purple. J. Physiol. (Lond.) 161, 205 - 226 (1962)

42. ARDEN, G.B. and KOLB, H.: Electrophysiol. Investigations in Retinal Metabolic Disease: Their Range and Application. Exp. Eye Res. 3, 334 - 347 (1964)

43. REIN-SCHNEIDER: Physiologie des Menschen, Springer Verlag, 15. Auflage (1962), 737 ff.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Günter Mackensen, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für seine in allen Fragen jederzeit gewährte Hilfe.

Dank sage ich auch Herrn Professor Dr. Heinrich Harms für den Arbeitsplatz und alle Hilfsmittel, die mir in seiner Klinik zur Verfügung standen, sowie allen Mitarbeitern der Klinik, die zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

Am 16. Oktober 1942 wurde ich, Wolfgang Werner, als viertes Kind des Ministerialrats Paul Werner und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Honsell in Berlin geboren. Meine Kindheit berbrachte ich in Säckingen am Hochrhein, wo ich bis 1953 die Scheffel-Volksschule besuchte. Von da an in Stuttgart wohnhaft, war ich dort bis zum Abitur 1962 Schüler am humanistischen Karlsgymnasium.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1962 in Tübingen und setzte es dort - mit einer Unterbrechung in Kiel - fort bis zum Staatsexamen, das ich im Wintersemester 1967/68 ablegte.